



Relación entre la Periodontitis y el Alzheimer

Autor Dr. Federico Gonzalez

Tutor Dr José Sotelo

Carrera de Especialización en Periodoncia

Escuela de Graduados

Facultad de Odontología, Universidad de la República

Uruguay, Mayo 2026

Abreviaturas y siglas

AAP - Clasificación de la Academia Americana de Periodoncia

ABL - Pérdida de hueso alveolar (Alveolar Bone Loss)

AD - Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease) – equivalente a EA

APOE (APOE4) - Apolipoproteína E (genotipo $\epsilon 4$, factor de riesgo genético para Alzheimer)

APP - Proteína precursora de amiloide (Amyloid Precursor Protein)

ATET - Efecto promedio del tratamiento en los tratados (Average Treatment Effect on the Treated)

A β - Péptido amiloide beta (Amyloid-beta)

A β 1-40 / A β 1-42 - Isoformas del péptido amiloide beta (de 40 o 42 aminoácidos)

BHE - Barrera hematoencefálica

CAL - Pérdida de inserción clínica (Clinical Attachment Loss) – sinónimo de PIC

CERAD - Consorcio para el Registro de la Enfermedad de Alzheimer

CIE-9-CM / CIE-10 - Clasificación Internacional de Enfermedades (9.^a o 10.^a revisión, modificación clínica)

COR271, COR286, COR388 - Inhibidores experimentales de gingipainas (compuestos de molécula pequeña)

CPI - Índice de Enfermedad Periodontal Comunitaria (Community Periodontal Index)

DMF-T - Índice de dientes cariados, perdidos y obturados

DSM-III / DSM-IV - Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (3.^a o 4.^a edición)

EA - Enfermedad de Alzheimer

ECNT - Enfermedad crónica no transmisible

EP - Enfermedad periodontal (sinónimo de periodontitis)

GANI_MED - Estudio de cohorte alemán (Greifswald Approach to Individualized Medicine)

IC - Intervalo de confianza (generalmente IC 95%)

IgG - Inmunoglobulina G

IL-1 β , IL-6, IL-8 - Interleucinas (1 β , 6, 8) – citocinas proinflamatorias

LCR - Líquido cefalorraquídeo

LPS - Lipopolisacárido (endotoxina de bacterias gramnegativas)

MMSE - Examen del Estado Mental Minimental (Mini-Mental State Examination)

MoCA - Evaluación Cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment)

MRI - Imagen por resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging)

NF- κ B - Factor nuclear kappa B (vía de señalización inflamatoria)

NIC - Índice de necesidad de tratamiento periodontal

NINCDS-ADRDA - Criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares – Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados

OMVs - Vesículas de la membrana externa (Outer Membrane Vesicles)

OR - Odds ratio (cociente de probabilidades)

PCR - Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction)

PD - Enfermedad periodontal (Periodontal Disease) – sinónimo de periodontitis

PGE2 - Prostaglandina E2

PIC - Pérdida de inserción clínica (equivalente a CAL)

PPD - Profundidad de sondaje periodontal (Periodontal Probing Depth) – sinónimo de PS

PS - Profundidad de sondaje

RR - Riesgo relativo (Relative Risk)

SHIP-TREND - Estudio de cohorte poblacional alemán (Study of Health in Pomerania – TREND)

SNC - Sistema nervioso central

SS - Sangrado al sondaje (Sulcus Bleeding) – sinónimo de BOP (Bleeding on Probing)

TLR4 - Receptor tipo Toll 4 (Toll-like receptor 4)

TNF- α - Factor de necrosis tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor alpha)

3MSE - Examen del Estado Mental Modificado (Modified Mini-Mental State Examination)

Índice

Resumen

1. Introducción
2. Objetivos Generales y Específico
 - 2.1. Objetivo general
 - 2.2. Objetivos específicos
3. Metodología
4. Resultados
 - 4.1. Periodontitis: definición, características y patogenia
 - 4.2. Alzheimer: definición, características clínicas y bases patológicas
 - 4.3. Evidencia directa e intervencionista en humanos y tejido cerebral
 - 4.4. Evidencia epidemiológica
 - 4.5. Mecanismos fisiopatológicos
 - 4.5.1. Translocación microbiana e invasión directa
 - 4.5.2. Inflamación sistémica y disrupción de la BHE
 - 4.5.3. Depósito de amiloide-beta e hiperfosforilación de tau
 - 4.5.4. Activación de vías de señalización molecular
 - 4.6. Implicaciones clínicas y terapéuticas
5. Discusión
 - 5.1. Concepto medicina periodontal
 - 5.2. Evidencia epidemiológica
 - 5.3. Plausibilidad biológica
 - 5.4. Direccionalidad y limitaciones
 - 5.5. Limitaciones metodológicas y desafíos futuros
6. Conclusión
7. Referencias bibliográficas

Resumen

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a biofilms bacterianos disbióticos que produce destrucción progresiva de los tejidos de soporte dentario. Más allá de sus consecuencias locales, actualmente existe creciente evidencia de que podría desempeñar un papel importante en diversas patologías sistémicas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA).

La enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo más frecuente y se caracteriza por deterioro cognitivo progresivo, pérdida neuronal y la presencia de placas de amiloide- β y ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. En los últimos años, múltiples investigaciones han sugerido una posible conexión biológica entre ambas patologías, basada principalmente en mecanismos inflamatorios e infecciosos.

El objetivo de esta monografía fue analizar la relación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer, evaluando la evidencia epidemiológica, experimental y los mecanismos fisiopatológicos propuestos que podrían vincular ambas condiciones.

La evidencia experimental demuestra que bacterias periodontales, especialmente *Porphyromonas gingivalis*, y sus factores de virulencia pueden encontrarse en tejido cerebral de pacientes con EA. Estas bacterias serían capaces de atravesar la barrera hematoencefálica mediante episodios de bacteriemia transitoria o vías neurales, induciendo neuroinflamación y favoreciendo procesos neurodegenerativos.

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos también respaldan esta asociación. Cohortes longitudinales y meta-análisis han demostrado que los pacientes con periodontitis presentan mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia, observándose además una relación dosis-respuesta donde la severidad periodontal se asocia con un mayor riesgo neurodegenerativo.

Entre los mecanismos fisiopatológicos propuestos destacan la inflamación sistémica crónica, la disrupción de la barrera hematoencefálica, la activación microglial, el aumento del estrés oxidativo y la alteración del metabolismo del amiloide- β y de la proteína tau. Asimismo, las gingipaínas producidas por *P. gingivalis* podrían participar directamente en la neurodegeneración y en la formación de placas amiloides.

Además, algunos estudios sugieren que el tratamiento periodontal podría disminuir marcadores de neuroinflamación y atrofia cerebral asociados a la EA, planteando la posibilidad de que la salud oral represente un factor modificable en la prevención o progresión de la enfermedad.

Sin embargo, a pesar de la evidencia disponible, aún existen limitaciones importantes. Estas incluyen la heterogeneidad metodológica, diferencias diagnósticas y posibles factores de confusión. Por ello, todavía no puede establecerse una relación causal definitiva entre periodontitis y Alzheimer. Se requieren futuros estudios longitudinales y ensayos clínicos controlados que permitan confirmar esta asociación y evaluar el impacto terapéutico del tratamiento periodontal sobre la progresión de esta enfermedad neurodegenerativa.

1. Introducción

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica y multifactorial caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes. Clínicamente, sus características principales incluyen la pérdida de la inserción clínica (PIC), la formación de bolsas periodontales, el sangrado al sondaje y la reabsorción de hueso alveolar. Sin embargo, la enfermedad es en su mayoría prevenible, tratable y mantenible. Tal como lo describen Papapanou et al. [1], la periodontitis no solo afecta la función masticatoria y la estética, sino que también contribuye de manera sustancial al edentulismo, al aumento de los costos en atención odontológica y a la disminución de la calidad de vida, siendo la enfermedad inflamatoria crónica no transmisible (ECNT) más común en todo el mundo.

La enfermedad se inicia con la acumulación del biofilm en y debajo del margen gingival, lo que desencadena una respuesta inmuno-inflamatoria en el huésped. Como se describe en Chapple et al. [2], la gingivitis representa una etapa reversible de inflamación que, de no ser controlada, puede progresar a periodontitis. No obstante, la mera acumulación de biofilm no es suficiente para impulsar esta transición; la susceptibilidad individual modulada por

predisposiciones genéticas y factores de riesgo como el tabaquismo y la diabetes mellitus es un determinante crítico en la progresión de la enfermedad [3]. En este contexto, la periodontitis se define no sólo por sus manifestaciones clínicas, sino también por el sistema de estadificación y graduación establecido durante el Taller Mundial de 2017 sobre la Clasificación de las Enfermedades Periodontales y Peri-Implantarias [1]

A nivel molecular, la patogenia de la periodontitis radica en la compleja interacción entre el biofilm bacteriano disbiótico y la respuesta inmune del huésped. Según Tatakis y Kumar [4], la presencia persistente de bacterias patógenas desencadena la liberación de una gran cantidad de mediadores inflamatorios. Las células gingivales e inmunitarias secretan citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), las cuales, en conjunto, aumentan la expresión de moléculas de adhesión, activan metaloproteinasas de la matriz y estimulan la diferenciación de osteoclastos, promoviendo así la degradación de los tejidos y la resorción ósea. Complementariamente, quimioquinas como la interleucina-8 (IL-8) reclutan neutrófilos al sitio de la infección, y mediadores lipídicos como la prostaglandina E2 (PGE2) incrementan la permeabilidad vascular. Los factores del complemento, tales como C3a y C5a, amplifican adicionalmente la cascada inflamatoria [5].

Entre los diversos patógenos periodontales implicados, *Porphyromonas gingivalis* es de particular importancia. Como destacan Mysak et al. [6], aunque *P. gingivalis* puede existir como un organismo comensal en condiciones sanas, se vuelve altamente patógeno en un entorno disbiótico. Este anaerobio gram negativo emplea una serie de factores de virulencia —como enzimas proteolíticas (gingipainas R y K), adhesinas (fimbrias y hemaglutininas) y lipopolisacárido (LPS)— para degradar los tejidos del huésped, modular las respuestas inmunitarias y facilitar la formación de biopelículas. Produce además vesículas de la membrana externa (OMVs), que actúan como vehículos eficientes para la entrega de sus factores de virulencia, potenciando la penetración tisular y contribuyendo tanto a la inflamación local como sistémica [7].

A pesar del impacto “local”, el impacto de la periodontitis trasciende la cavidad oral. Numerosos estudios han vinculado la periodontitis con diversas condiciones sistémicas, incluidas enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias y trastornos neurodegenerativos. El estado inflamatorio crónico inducido por la periodontitis conduce a la liberación sistémica de citocinas y otros mediadores inflamatorios, los que pueden exacerbar la disfunción endotelial, promover la aterosclerosis y afectar el control glucémico. Por ejemplo, Herrera et al. [8] y Sanz et al. [9] han aportado evidencia que relaciona la periodontitis con

desórdenes cardiovasculares y metabólicos, respectivamente. Adicionalmente, Billings et al. [10] y Tonetti et al. [11] han enfatizado que la periodontitis—dada su alta prevalencia (1.1 mil millones de casos de periodontitis severa a nivel mundial, según Global Burden of Disease)—representa una carga importante para la salud pública, pudiendo conducir a la desigualdad social y a la mortalidad prematura por causas cardiovasculares.

Recientemente, ha aumentado la atención hacia la relación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer (EA). La EA, que representa entre el 60% y el 70% de los casos de demencia en el mundo (OMS) afectando aproximadamente a 52 millones de personas, se define patológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide- β . Se estima que alrededor del 54% del riesgo de EA está vinculado a factores modificables—como la salud cardiovascular, la educación y las elecciones de estilo de vida [12]—aunque una porción sustancial de la susceptibilidad a la enfermedad permanece sin explicar. Salhi et al. [13] en su revisión sistemática de estudios preclínicos, han demostrado que la exposición a bacterias periodontales o a sus subproductos puede inducir neuroinflamación, aumentar los niveles de amiloide- β y promover la hiperfosforilación de tau. Revisiones complementarias de Kamer et al. [14] y evidencia directa de Dominy et al. [15] respaldan la noción de que la infección periodontal—especialmente mediada por *P. gingivalis*—puede comprometer la barrera hematoencefálica (BHE) y facilitar la entrada de toxinas bacterianas y mediadores inflamatorios en el sistema nervioso central.

2. Objetivos Generales y Específicos

2.1. Objetivo general

Describir la relación entre la enfermedad de Alzheimer y la periodontitis, considerando la plausibilidad biológica de su relación, así como la evidencia clínica y epidemiológica disponible.

2.2. Objetivos específicos

Responder las siguientes preguntas:

- ¿Qué evidencia epidemiológica preclínica y clínica respalda la asociación entre periodontitis y Alzheimer?

- ¿Qué mecanismos patológicos (plausibilidad) se proponen para explicar el vínculo entre periodontitis y Alzheimer? (por ejemplo, inflamación sistémica, infección bacteriana con énfasis en el papel de *P. gingivalis*, neuroinflamación, alteración de la BHE)
- ¿Puede la instrumentación subgingival modular la progresión patológica y clínica del Alzheimer?
- ¿Cuáles son las limitaciones actuales de la evidencia y los desafíos en la investigación de la relación entre periodontitis y Alzheimer?

3. Metodología

El presente estudio consiste en una revisión narrativa de la literatura sobre la asociación entre periodontitis y enfermedad de Alzheimer.

Para responder los objetivos previstos, la búsqueda bibliográfica se realizó durante el primer semestre de 2025 en la base de datos PubMed/MEDLINE. Se utilizaron términos MeSH y palabras clave combinados mediante operadores booleanos (AND), incluyendo: "Periodontitis", "Alzheimer Disease", "Neuroinflammation" y "Porphyromonas gingivalis". No se aplicaron restricciones por año de publicación y solo se incluyeron artículos en idioma inglés.

Fueron incluidos estudios cohortes y casos y controles, estudios in vitro, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis que abordan la asociación entre enfermedad periodontal y deterioro cognitivo o demencia. Así mismo, se excluyeron reportes de caso, artículos sin acceso a texto completo y publicaciones con metodología insuficientemente detallada.

Se priorizaron estudios publicados en revistas científicas indexadas de alto impacto en las áreas de periodoncia, neurología y ciencias biomédicas.

Luego de aplicados los criterios de inclusión y exclusión, 37 artículos finalmente fueron incluidos para analizar, interpretar y sintetizar la evidencia epidemiológica y mecanística disponible.

4. Resultados

4.1. Periodontitis

Definición, Características y Patogenia

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica, multifactorial y predominantemente asociada a un biofilm disbiótico, que conduce a la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes. Clínicamente, se caracteriza por pérdida de inserción (PIC), formación de bolsa periodontal, sangrado gingival y pérdida de hueso alveolar evidente radiográficamente. Estas características no solo pueden culminar en la pérdida de dientes y en disfunción masticatoria, sino que también tienen implicaciones significativas para la estética, el bienestar social y la calidad de vida en general. Dada su elevada prevalencia y altos costos en atención dental, la periodontitis representa un importante desafío de salud pública [16].

Un aspecto clave en la patogenia de la periodontitis es la respuesta inflamatoria del huésped a los componentes bacterianos. Al exponerse a bacterias patógenas, las células gingivales e inmunitarias secretan una serie de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 y PGE2. Los factores del complemento (por ejemplo, C3a y C5a) intensifican aún más la cascada inflamatoria al reclutar células inmunitarias adicionales [5].

Dentro de los numerosos patógenos periodontales, *Porphyromonas gingivalis* destaca por sus potentes factores de virulencia. Aunque *P. gingivalis* puede existir como un organismo comensal en condiciones normales, se vuelve altamente patógeno cuando se altera el equilibrio microbiano. Su arsenal incluye enzimas proteolíticas (gingipainas R y K), adhesinas y lipopolisacárido (LPS) que inducen la producción de citocinas proinflamatorias, lo que alimenta la degradación de los tejidos y la reabsorción ósea [6,7]. Además, la bacteria libera vesículas de membrana externa (OMVs) que protegen y entregan de forma eficiente sus factores de virulencia, contribuyendo a la invasión tisular y modulando la respuesta inmune local.

La liberación persistente de mediadores inflamatorios de los tejidos periodontales genera un estado de inflamación sistémica de bajo grado. Los patógenos periodontales y sus toxinas pueden translocar al torrente sanguíneo a través de bolsas periodontales ulceradas. La bacteriemia transitoria, desencadenada por actividades orales rutinarias o intervenciones odontológicas, facilita la diseminación

de estos microorganismos y sus productos inflamatorios. Numerosos estudios han vinculado la periodontitis con diversas condiciones sistémicas, incluidas enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, etc. Evidencia creciente vincula la periodontitis con enfermedades neurodegenerativas. Los patógenos periodontales, especialmente *P. gingivalis*, han sido detectados en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que estas bacterias o sus factores de virulencia pueden comprometer la barrera hematoencefálica y contribuir directamente a la neuroinflamación [8,15].

4.2. Alzheimer

Definición, Características clínicas y bases patológicas

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que representa la causa más común de demencia en todo el mundo. Clínicamente, la EA se caracteriza por la aparición insidiosa de pérdida de memoria y déficits cognitivos sutiles que evolucionan gradualmente hasta llegar a causar deterioros severos en el lenguaje, la función ejecutiva y las habilidades visoespaciales. A medida que la enfermedad avanza, los pacientes experimentan dificultades importantes para realizar actividades diarias, junto con cambios conductuales y desorientación, lo que eventualmente conduce a la pérdida de la independencia. [17]

Histopatológicamente, la EA se define por dos lesiones características. La primera es la deposición extracelular de placas de amiloide- β ($A\beta$), resultado del mal plegamiento y agregación de péptidos $A\beta$; la segunda es la formación intracelular de ovillos neurofibrilares (ONF) compuestos por proteína tau hiperfosforilada. Estas características patológicas se asocian estrechamente con la pérdida sináptica, la degeneración neuronal y una respuesta inflamatoria en la que participan las células gliales activadas, contribuyendo todas ellas a la atrofia cerebral progresiva observada en la EA [17,18]. Figura 1 [20]

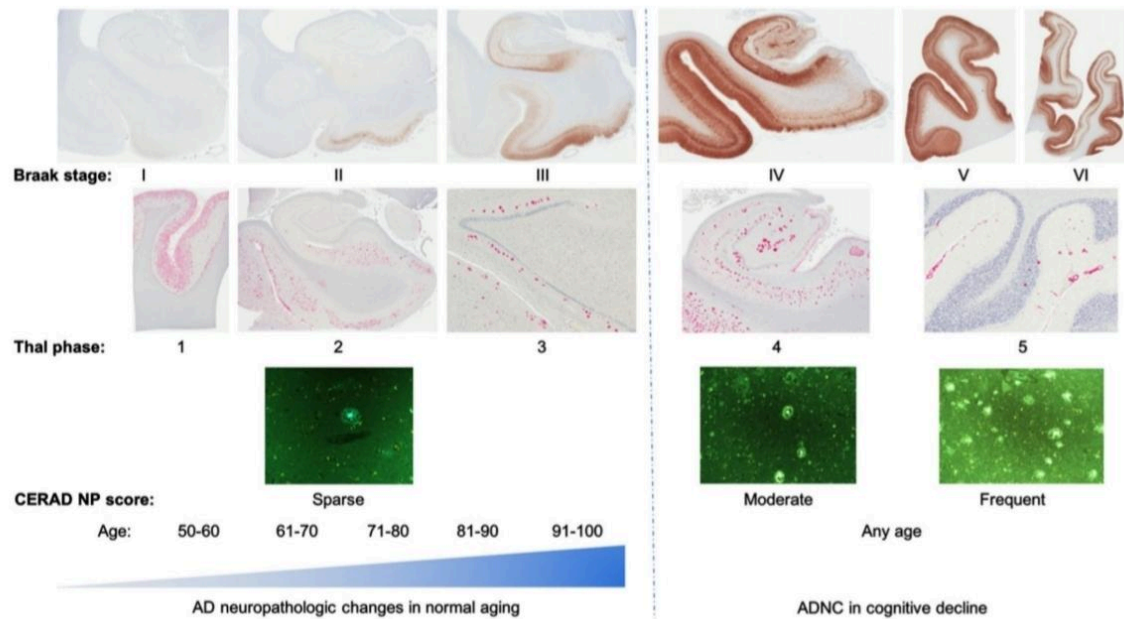


Figura 1. Progresión de los cambios neuropatológicos tipo Alzheimer en hipocampo y corteza cerebral según estadios de Braak (fila superior), fases de Thal (fila media) y puntaje CERAD (fila inferior). La tinción marrón-rojiza en los estadios de Braak corresponde a inmunomarcación de proteína tau hiperfosforilada y evidencia la progresiva acumulación de ovillos neurofibrilares. Las imágenes de las fases de Thal muestran el aumento progresivo del depósito de β -amiloide en el tejido cerebral. En la fila inferior, las imágenes fluorescentes verdes representan la densidad de placas neuríticas según el puntaje CERAD (escasas, moderadas y frecuentes). La figura compara cambios observados durante el envejecimiento normal con aquellos asociados al deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. Adaptado de Walker et al., 2023.

Los factores de riesgo para la EA son multifactoriales e incluyen elementos no modificables (como la predisposición genética en particular, la presencia del alelo APOE4) y factores modificables (incluyendo condiciones cardiovasculares, diabetes y aspectos del estilo de vida como la inactividad física y una dieta deficiente). Además, el concepto de reserva cognitiva potenciada por una mayor educación, estimulación mental y compromiso social puede retrasar la manifestación clínica del deterioro cognitivo a pesar de la patología subyacente [19].

4.3. Evidencia de relación entre periodontitis y Alzheimer en humanos a partir de estudios primarios

Un creciente cuerpo de investigaciones respalda una conexión entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer (EA), destacando el potencial de los patógenos periodontales para desencadenar cascadas neuroinflamatorias y acelerar el deterioro cognitivo. En tal sentido se destaca la presencia directa de bacterias periodontopáticas o de sus factores de virulencia dentro del cerebro

Por ejemplo, Poole et al. [21] aportaron evidencias críticas al detectar lipopolisacárido (LPS) de *Porphyromonas gingivalis* en muestras cerebrales post mortem de pacientes con EA, a partir de un estudio de casos y controles del recurso Brains for Dementia Research. Se emplearon técnicas de inmunofluorescencia y Western blot (transferencia de proteínas seguida de inmunodetección), para detectar componentes bacterianos, como lipopolisacárido (LPS) de *Porphyromonas gingivalis* y proteínas como las gingipainas. Su estudio reveló que cuatro de los diez casos de EA presentaron LPS de *P. gingivalis* en membranas celulares y agregados extracelulares, mientras que todos los controles no EA fueron negativos. Los anticuerpos contra *T. forsythia* y *T. denticola* no mostraron reactividad significativa. Estos componentes bacterianos no solo estaban presentes en el cerebro, sino que también se asociaban con la activación de células gliales. Este hallazgo implica que la violación de la barrera hematoencefálica por parte de patógenos periodontales podría iniciar o agravar procesos neuroinflamatorios que subyacen al daño neuronal y, eventualmente, a la neurodegeneración. El estudio, por tanto, refuerza la hipótesis de invasión microbiana directa, sugiriendo que las infecciones orales crónicas podrían contribuir al entorno patológico de la EA.

Ampliando la dimensión inflamatoria, Ide et al. [22] llevaron a cabo un estudio de cohorte seis meses de seguimiento, en el que vincularon la periodontitis basal en pacientes con EA. En este estudio, se realizó un seguimiento de 59 participantes no fumadores con enfermedad de Alzheimer (EA) leve a moderada, reclutados de Southampton, Reino Unido. En este caso, un 37.3% presentaron periodontitis al inicio (15 moderada, 7 grave). Los individuos con periodontitis mostraron un deterioro cognitivo

significativamente mayor en la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) (aumento de 6.1 ± 1.2 puntos) frente a los sin periodontitis (0.9 ± 1.2 puntos; diferencia ajustada: 4.9 puntos, $*p=0.01*$). En el Miniexamen estandarizado del Estado Mental (sMMSE), la diferencia fue -2.5 ± 0.9 vs. -0.7 ± 0.4 puntos ($*p=0.06*$ ajustado).

Los resultados indicaron que los participantes que presentaron mayor profundidad de sondaje y un incremento en la pérdida de inserción clínica, demostraron un aumento de seis veces en el deterioro cognitivo medido mediante ADAS-cog. Además, se observó que la periodontitis se acompañaba de niveles sistémicos elevados de marcadores inflamatorios—incluyendo proteína C reactiva (PCR), TNF- α e interleucina-10 (IL-10). Estos biomarcadores de inflamación sistémica no solo ofrecen una explicación mecanicista de cómo la enfermedad periodontal local podría impactar en órganos distantes, sino que también sugieren que estados inflamatorios crónicos pueden comprometer la integridad de la barrera hematoencefálica, facilitando la entrada de toxinas bacterianas al sistema nervioso central.

Complementando la noción de que la inflamación actúa como mediador de la neurodegeneración, Schwahn et al. [23] abordaron el problema desde una perspectiva intervencionista al examinar los efectos del tratamiento periodontal sobre marcadores preclínicos de la EA. Utilizando un diseño cuasi-experimental (sin asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento, comparando sujetos que ya habían recibido terapia periodontal con otros que no la habían recibido), los investigadores compararon marcadores de imagen cerebral entre sujetos tratados y no tratados, entre ellos el AD score, una puntuación que mide el grado de atrofia cerebral característica del Alzheimer.

Se analizaron datos de 177 pacientes tratados por periodontitis del estudio GANI_MED y 409 sujetos no tratados del estudio poblacional SHIP-TREND, ambos realizados en Pomerania Occidental (Alemania). El tratamiento periodontal incluyó abordajes no quirúrgicos y quirúrgicos. Se utilizaron imágenes de MRI para calcular dos marcadores: el *puntaje de EA* (basado en patrones de atrofia cerebral asociados a EA de inicio tardío) y la *brecha

de edad cerebral* (diferencia entre edad cerebral estimada y edad cronológica).

Los resultados indicaron que los individuos que recibieron terapia periodontal exhibieron una reducción significativa en los marcadores de atrofia cerebral asociados con la EA. El efecto promedio del tratamiento en los tratados (ATET) fue de -0,41 puntos en el AD score (IC 95%: -0,70 a -0,12; $p = 0,0051$), lo que equivale a desplazar a un paciente del percentil 50 al percentil 37 de la distribución de atrofia cerebral, indicando un enlentecimiento o retraso del daño cerebral atribuible a la intervención periodontal.

Estos resultados no solo corroboran el impacto negativo de la inflamación periodontal en la estructura cerebral, sino que también sugieren la posibilidad de que el manejo terapéutico de la periodontitis pueda funcionar como una intervención neuroprotectora. El estudio implicó además a *P. gingivalis* en la patogenia de la EA, al vincular sus efectos inflamatorios con las mejoras observadas en la morfología cerebral tras el tratamiento periodontal.

Evidencia complementaria proviene de Gil-Montoya et al. [24], quienes exploraron la asociación entre la periodontitis y el deterioro cognitivo mediante un estudio caso-control integral. Al evaluar parámetros como la magnitud de la pérdida de inserción clínica (PIC) y la profundidad de sondaje (PS), el estudio demostró que los individuos con periodontitis severa tenían mayor probabilidad de presentar déficits cognitivos o demencia.

Tras controlar por edad, sexo, educación, hiperlipidemia y hábitos de higiene, la pérdida de inserción clínica (CAL) mantuvo asociación significativa con deterioro cognitivo ($OR=2,31$; $IC_{95\%}: 1,15-4,66$ para CAL severa). Por lo cual la periodontitis surgió como un factor de riesgo independiente y modificable para el deterioro cognitivo. Esto refuerza la idea de que mantener una buena salud oral podría desempeñar un papel crucial en la prevención de condiciones neurodegenerativas.

4.4. Evidencia Epidemiológica de la relación entre periodontitis y Alzheimer

Existe evidencia epidemiológica que respalda una asociación significativa entre la periodontitis y el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA). Estos estudios—que abarcan estudios de cohortes, revisiones sistemáticas y meta-análisis—sugieren que la periodontitis puede contribuir activamente a los procesos neurodegenerativos.

Beydoun et al. [25] utilizaron datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) con 3,000 participantes aprox., de 45 años o más, con períodos de seguimiento de hasta 30 años. Sus modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariantes revelaron que *Porphyromonas gingivalis* y *Streptococcus oralis*, se asociaron significativamente con un mayor riesgo de EA, particularmente en individuos con una elevada carga infecciosa. Además, se observó un hazard ratio (HR) de 1.59 (IC del 95%: 1.14–2.21; $p = 0.009$), lo que implica un riesgo 59% mayor de demencia por cada aumento de una desviación estándar en la PS. (Figura 2)

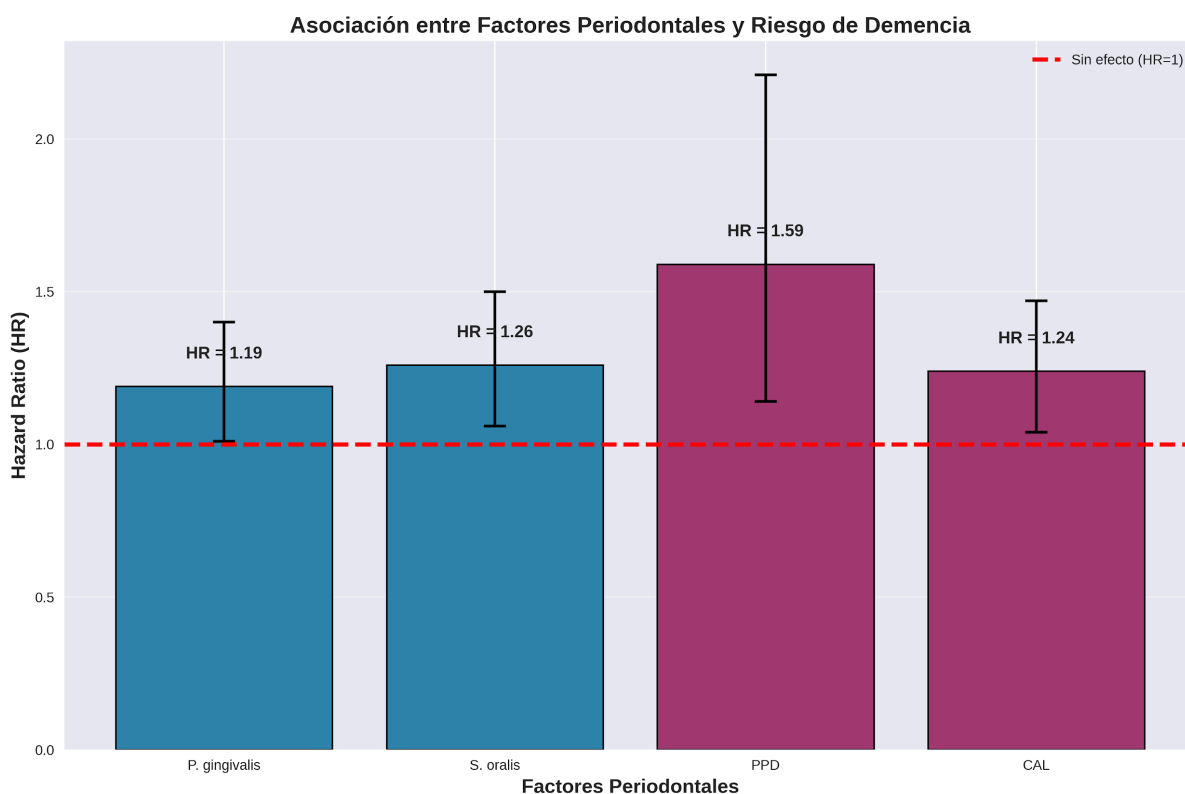


Figura 2 Hazard ratios para demencia por Alzheimer según factores periodontales (Beydoun et al., 2024).

Abreviaturas: P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis; S. oralis: Streptococcus oralis; PPD: profundidad de sondaje periodontal (Probing Pocket Depth); CAL: pérdida de inserción clínica (Clinical Attachment Loss).

En complemento a estos hallazgos, Nadim et al. [26] realizaron una revisión sistemática y meta-análisis que tras examinar más de 3,000 artículos, incluyeron 12 estudios que se presentan en la Tabla 1. De los estudios revisados, 11 (92%) reportaron una asociación positiva entre Periodontitis y demencia, siendo 10 de estos estadísticamente significativos. Su análisis arrojó un riesgo relativo (RR) agrupado de 1.38, lo que sugiere que los individuos con periodontitis tienen un 38% más de riesgo de desarrollar demencia en comparación con aquellos sin enfermedad. Curiosamente, la asociación fue más fuerte en estudios de casos y controles que en estudios de cohorte, lo cual podría reflejar sesgos de selección inherentes a los diseños retrospectivos. Además, se observó una relación dosis-respuesta, en la que la periodontitis severa confería un mayor riesgo que las formas moderadas o leves.

Tabla 1. Resumen datos y hallazgos de revisión sistemática y meta-análisis de Nadim 2020

Autor (año)	Diseño del estudio	Parámetros periodontales	Asociación con demencia
Chen et al. (2017)	Cohorte	CIE-9-MC	Positiva (significativa)
Lee YL et al. (2017)	Cohorte	CIE-9-MC	Positiva (significativa)
Lee YT et al. (2017)	Cohorte	CIE-9-MC	Positiva (significativa)
Tzeng et al. (2016)	Cohorte	CIE-9-MC	Positiva (significativa)
Arrive et al. (2012)	Cohorte	IPC	Inversa (no significativa)
Holmer et al. (2018)	Caso-control	PS, SS	Positiva (significativa)

Jureti et al. (2016)	Caso-control	PS, SS, NIC, IPC	Positiva (significativa)
Bramanti et al. (2015)	Caso-control	PS, SS	Positiva (significativa)
Gil-Montoya et al. (2015)	Caso-control	PS, SS, NIC	Positiva (significativa)
Chu et al. (2015)	Caso-control	IPC	Positiva (no significativa)
De Souza et al. (2014)	Caso-control	PS, NIC, AAP	Positiva (Significativa)
Stein et al. (2012)	Caso-control	PPD, CAL, AAP	No reportada

En una revisión sistemática, Pruntel [27] et al. sugieren que patógenos periodontales como *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis* podrían contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA), ya sea mediante la presencia de componentes bacterianos en tejido cerebral o a través de la inducción de respuestas inflamatorias sistémicas que favorecen procesos neuroinflamatorios. Asimismo, se observó que los individuos portadores del alelo APOE4 con mala salud oral —evaluada a través de diversos parámetros clínicos periodontales y del estado dentario, incluyendo el número de unidades funcionales dentales— presentaban niveles plasmáticos más elevados de amiloide- β , lo que podría aumentar el riesgo de EA. Aunque la heterogeneidad en los diseños de estudio y en los criterios diagnósticos limitó la solidez de las conclusiones, la revisión refuerza la idea de que la inflamación oral crónica está estrechamente vinculada a la patología de la EA.

Tabla 2. Estudios transversales y prospectivos que evaluaron parámetros periodontales y orales en relación con la EA (Pruntel 2024).

Autor y año	Tipo de estudio	Parámetros periodontales/orales evaluados
Panzarella et al. 2020	Transversal	Índice DMF-T (Dientes Cariados, Perdidos, Obturados) - Carga microbiana oral (Treponemas, <i>P. gingivalis</i>)
Leibhuber et al. 2019	Transversal	Presencia de <i>P. gingivalis</i> - Estado dental
Stein et al. 2012	Prospectivo	Niveles séricos de anticuerpos IgG contra bacterias periodontales (<i>F. nucleatum</i> , <i>P. intermedia</i>)
Riviere et al 2002	Prospectivo (post-mortem)	Detección de Treponemas en tejido cerebral

Wu et al 2021	Prospectivo	Microbioma de placa dental (secuenciación)
Holmer et al. 2021	Transversal	Microbiota subgingival
Laugisch et al. 2018	Transversal	Patógenos periodontales en Líquido Ceforraquídeo (LCR) - Niveles de anticuerpos -
Noble et al. 2014	Prospectivo	Niveles séricos de IgG contra microbiota periodontal
Cestari et al 2016	Prospectivo	Infecciones orales - Niveles séricos de IL-6 y TNF- α
Farhad et al 2014	Prospectivo	Diagnóstico de periodontitis crónica - Niveles séricos de TNF- α -
Ide et al. 2016	Prospectivo	Diagnóstico de periodontitis - Estado inflamatorio sistémico
Gil-Montoya et al 2020	Prospectivo	Severidad de la periodontitis - 29 biomarcadores inflamatorios -
Kamer et al. 2009	Prospectivo	Niveles plasmáticos de TNF- α - Anticuerpos IgG contra bacterias periodontales -
Popovac et al. 2020	Prospectivo	Estado dental (Unidades Funcionales Dentales) - Genotipo APOE
Popovac et al. 2016	Transversal	Estado dental (dentado/edéntulo) - Genotipo APOE -
Kubota et al. 2014	Prospectivo	Expresión de Proteína Precursora de Amiloide (APP) en tejido gingival
Gil-Montoya et al. 2017	Prospectivo	Severidad de la periodontitis - Niveles plasmáticos de Péptido A β (A β 1-42, A β 1-40) -

Larvin et al. [28] ampliaron estos hallazgos mediante un meta-análisis de 39 estudios observacionales, que incluyeron diseños tanto transversales como longitudinales. Su análisis confirmó que la periodontitis se asocia con un mayor riesgo de trastornos cognitivos, reportando un riesgo relativo de 1.33 para el deterioro cognitivo y de 1.22 para la demencia/EA. Es importante destacar que el riesgo aumentaba a medida que se intensificaba la periodontitis, lo que sugiere que a mayor severidad de la enfermedad periodontal, mayor es el riesgo de neurodegeneración. El estudio también subrayó que las diferencias metodológicas, como el uso de la autoevaluación en contraste con la evaluación clínica de la EP, pueden influir en las estimaciones del riesgo, enfatizando la importancia de criterios diagnósticos estandarizados en investigaciones futuras.

Tabla 3. Características de los estudios longitudinales y transversales incluidos en el meta-análisis de Larvin et al. (2023)

Tipo de estudio	N° de estudio	Región principal	Años de publicación	Rango etario promedio	Tipo de diagnóstico de PD	Seguimiento medio
Transversales - cognición	10	Asia y Europa	2010 - 2022	40 - 80 años	Mayormente clínico, algunos autoinformados	-
Transversales - Demencia/AD	5	Asia y Europa	2015 - 2021	55 - 80 años	Clínico	-
Longitudinales - deterioro cognitivo	10	Asia y Europa principalmente	2007-2022	45 - 80 años	Clínico (mayoría) Autoinformado (3)	3-16 años (mediana 8 años)
Longitudinales - Demencia/AD	18	Asia (n ≈ 10), Norteamérica (n ≈ 5), Europa (n ≈ 3)	2007 - 2022	40 - 80 años	Clínico (70 %)	5-38 años (mediana 10 años)
Longitudinales - Demencia vascular (subtipo)	1	Asia	2020	28 años (media)	Clínico	14 años
Total general	49	Asia ≈ 18 · Europa ≈ 13 · América ≈ 8 · Otros ≈ 10	2007-2022	-	22 clínicos / 17 autoinformados / 10 mixtos	-

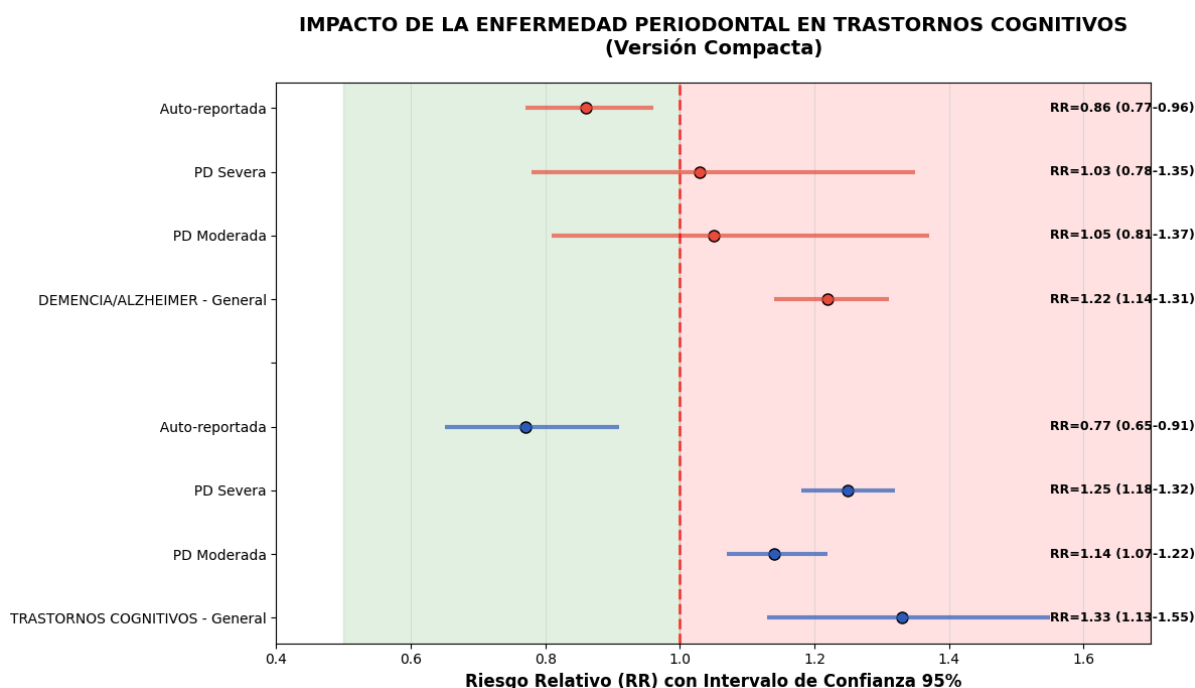


Figura 3. Impacto de la enfermedad periodontal (PD) en trastornos cognitivos (versión compacta según Larvin et al., 2023).

En el eje Y se muestran los distintos grupos de exposición o desenlace evaluados:

- Auto-reportada: diagnóstico de periodontitis declarado por el paciente (sin examen clínico).
- PD Moderada y PD Severa: periodontitis diagnosticada clínicamente, clasificada como moderada o grave.
- DEMENCIA/ALZHEIMER – General: desenlace de demencia o enfermedad de Alzheimer en pacientes periodontitis diagnosticada clínicamente (sin especificar severidad).
- TRASTORNOS COGNITIVOS – General: desenlace de deterioro cognitivo (incluye desde deterioro leve a demencia) en pacientes con Periodontitis diagnosticada clínicamente (sin especificar severidad)

En el eje X se representa el Riesgo Relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95%.

*PD aumenta riesgo de demencia (RR 1,22) y deterioro cognitivo (RR 1,33)

*A mayor severidad, mayor riesgo de deterioro cognitivo (RR 1,34)

*Auto reporte subestima el riesgo

Reforzando aún más la evidencia epidemiológica, Dziedzic et al. [29] realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis enfocados en la periodontitis como factor de riesgo para el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Al agrupar datos de 17 estudios clínicos con diseños y duraciones de seguimiento diversos, informaron un cociente de probabilidades global de 1.36 para el deterioro cognitivo y de 1.39 para

la demencia. Aunque la asociación con la EA específicamente resultó menos clara, la alta heterogeneidad entre los estudios subraya la necesidad de investigaciones más robustas y controladas para dilucidar completamente el papel causal de la periodontitis en el deterioro cognitivo.

Tabla 4. Asociación entre periodontitis y deterioro cognitivo: meta-análisis de 7 estudios. Dziedzic et al. (2022).

Autor, país (año)	Tipo de estudio	Diagnóstico PD	Diagnóstico cognitivo
Gil-Montoya et al. España (2015)	Caso-control	España Casos-controles PPD, pérdida ósea (clínico)	Escalas neuropsicológicas (clínico)
Tzeng et al. Taiwán (2016)	Cohortes	CIE-9-CM (base de datos)	CIE-9-CM
Lee et al. Taiwán (2017)	Cohortes	CIE-9-CM (base de datos)	CIE-9-CM
Chen et al. Taiwán (2017)	Cohortes	CIE-9-CM (base de datos)	CIE-9-CM
Holmer et al. Suecia (2018)	Transversal	PPD, radiografías (clínico)	MMSE, criterios diagnósticos (clínico)
Choi et al. Corea del sur (2019)	Cohorte	CIE-10 (base de datos)	CIE-10 (base de datos)
Lee et al. Taiwán (2020)	Cohorte	CIE-9-CM (base de datos)	CIE-9-CM
EFEECTO AGRUPADO	Meta-análisis	Mixto	Mixto

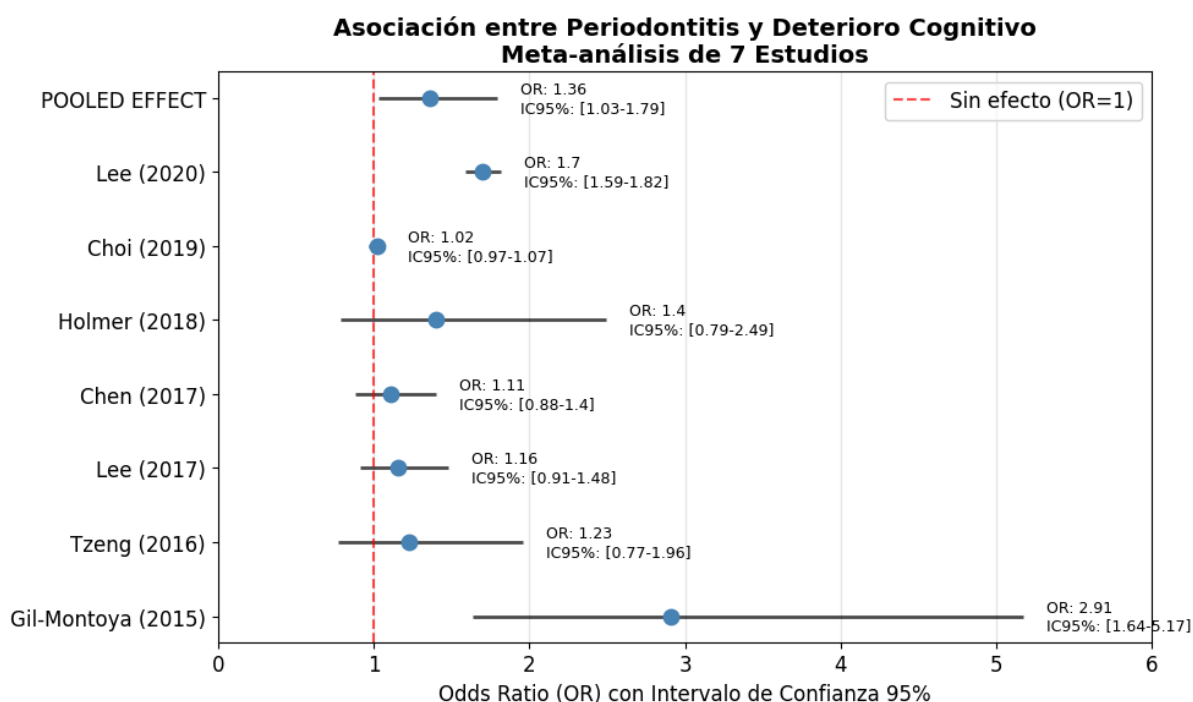


Figura 4. Asociación entre periodontitis y deterioro cognitivo: odds ratio agrupados del meta-análisis de 7 estudios incluidos en Dziedzic et al. (2022).

En resumen, la evidencia epidemiológica proveniente de estudios de cohorte longitudinales, meta-análisis y revisiones sistemáticas apoya consistentemente la noción de que la periodontitis se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. La interacción entre la periodontitis, las respuestas inflamatorias sistémicas y la susceptibilidad genética parece crear un entorno biológico propicio para la neurodegeneración. Estos datos resaltan la importancia de la salud oral como un posible factor de riesgo potencialmente modificable, abriendo la posibilidad de estrategias preventivas que podrían reducir la carga global de demencia.

Tabla 5. Resumen de revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre periodontitis y Alzheimer.

Autor y año	Tipo de estudio	N° estudios incluidos	Parámetros periodontales	Parámetros de Demencia/ Alzheimer	Medida de asociación
Dziedzic A. 2022	Revisión sistemática y meta-análisis	7	PPD, CAL, ABL, CPI CIE-9-CM, CIE - 10 (base de datos)	CIE-9/CIE-10 DSM-III/DSM-IV Criterios MMSE/3MSE Evaluación neuropsicológica	OR = 1.36 (deterioro cognitivo) OR = 1.39 (demencia) OR = 1.03 (Alzheimer)
Nadim R. et al 2020	Revisión sistemática y meta-análisis	12	Diagnóstico clínico (PS/PIC) vs. autoreporte, severidad, pérdida dental. CIE-9-CM	Códigos CIE-10, criterios DSM, tests cognitivos (MMSE, MoCA)	RR = 1.38 (global) RR = 1.18 (cohortes) RR = 2.25 (caso-control)
Larvin et al 2023	Revisión sistemática	49	Diagnóstico clínico (PS, PIC). Autoreporte, severidad, pérdida dental	CIE-10 • Criterios DSM • Tests cognitivos (MMSE, MoCA)	RR = 1.33 (deterioro cognitivo) RR = 1.22 (demencia/EA)
Pruntel et al 2024	Revisión sistemática	17	Estudios diversos Patógenos (PCR/Anticuerpos), Diagnóstico clínico PD, estado dental (n° piezas ausentes)	Criterios NINCDS-AD DA • Biomarcadores (A β /tau) • Genética (APOE- ϵ 4)	Asociación positiva reportada en los estudios incluidos.

13/17 estudios mostraron asociación significativa entre enfermedad periodontal y Alzheimer.

4.5. Mecanismos Fisiopatológicos

Mecanismos Fisiopatológicos que Vinculan la Periodontitis y la Enfermedad de Alzheimer

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica impulsada por un biofilm oral disbiótico. Su patogenia implica la proliferación de bacterias patógenas como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*. Estas bacterias no solo destruyen los tejidos periodontales, sino que también desencadenan respuestas inflamatorias sistémicas que se han implicado en el inicio y la progresión de enfermedades sistémicas, entre ellas el Alzheimer (EA).[14]

4.5.1. Translocación Microbiana e Invasión Directa

Uno de los procesos fundamentales que explican la relación entre la periodontitis y la EA es la capacidad de los patógenos orales para translocarse hacia el sistema nervioso central (SNC). Durante episodios de bacteriemia transitoria, bacterias y sus productos, como los lipopolisacáridos (LPS), pueden ingresar al torrente sanguíneo. Una vez en circulación, estos microorganismos tendrían la capacidad de volver más permeable y atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) o utilizar rutas alternativas de diseminación, como vías neurales siguiendo el trayecto del nervio trigémino o vías perivasculares. En el SNC, estos patógenos se alojan en áreas vulnerables como el hipocampo o la corteza cerebral y, al persistir en estos tejidos, establecen colonias que pueden evadir la respuesta inmune local. Esta presencia continua de componentes bacterianos no solo activa a la microglía y otros componentes del sistema inmunitario del cerebro, sino que también favorece procesos inflamatorios crónicos que se asocian con la neurodegeneración característica de la EA .[30–32,33]

4.5.2. Inflamación Sistémica y Disrupción de la Barrera Hematoencefálica

La liberación sostenida de mediadores inflamatorios —como la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la proteína C reactiva (PCR)— genera una inflamación sistémica de bajo grado que se mantiene en el tiempo [32,34]. Estas moléculas circulantes pueden afectar significativamente

la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), una estructura fundamental para proteger al cerebro de sustancias tóxicas.

Este mecanismo indirecto ha sido demostrado experimentalmente en animales. Jiang et al. [35] indujeron periodontitis por *P. gingivalis* en ratones y encontraron aumento de citocinas séricas (IL-1 β , TNF- α , IL-6), disminución de las proteínas de unión estrecha Occludin y ZO-1, aumento de la permeabilidad de la BHE, e infiltración de la bacteria y células inmunes al parénquima cerebral. Con la BHE comprometida, se facilita la penetración de LPS, toxinas bacterianas y otros mediadores inflamatorios hacia el SNC.

Además de este efecto indirecto mediado por la inflamación sistémica, existiría un mecanismo directo por el cual *P. gingivalis* atraviesa activamente la BHE. Lei et al. [33] demostraron en un modelo murino que la bacteriemia por *P. gingivalis* aumenta la permeabilidad de la BHE a través de la vía de transcitosis mediada por Mfsd2a/Caveolin-1. Específicamente, *P. gingivalis* inhibe la expresión de Mfsd2a (un freno natural de la transcitosis), lo que aumenta la formación de caveolas y la expresión de Caveolin-1. La gingipaina RgpA se une directamente a Caveolin-1, facilitando la internalización de la bacteria y su transporte a través de la célula endotelial hacia el parénquima cerebral [33].

Una vez en el cerebro, estos compuestos (LPS, toxinas bacterianas, y la propia bacteria) inducen la activación de la microglía, lo que genera la liberación adicional de citocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS). Este ciclo de activación continua produce un ambiente de estrés oxidativo que altera la función sináptica, dañando las neuronas y acelerando los procesos neurodegenerativos típicos de la EA [32,34,36]. En conjunto, la inflamación sistémica y la entrada directa de *P. gingivalis* a través de la BHE actuarían de forma sinérgica, amplificando la neuroinflamación y el daño neuronal [33,35,36].

4.5.3. Depósito de Amiloide-Beta e Hiperfosforilación de Tau

La acumulación patológica de péptidos amiloides (A β) y la hiperfosforilación de la proteína tau son dos de los marcadores neurales más representativos en la EA. En condiciones normales, la producción de A β podría formar parte de una respuesta defensiva, ya que se sugiere que el péptido actúa inicialmente como un factor

antimicrobiano. Tras su liberación al espacio extracelular, el A β podría interactuar con patógenos y participar en mecanismos de inmunidad innata. Sin embargo, la exposición crónica a componentes bacterianos, como el LPS derivado de patógenos periodontales, puede conducir a una sobreestimulación de esta respuesta inmune innata [30,31]. Esta sobreestimulación favorece la agregación y deposición de A β en forma de placas insolubles, las cuales, lejos de proteger al organismo, se convierten en agentes neurotóxicos que interfieren con la comunicación sináptica y la función neuronal [15]. Paralelamente, las enzimas proteolíticas —destacadamente las gingipains de *P. gingivalis*— se asocian con un aumento en la producción de A β_{42} , lo que sugiere un posible efecto sobre el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP) [15]. El procesamiento defectuoso de APP no solo facilitaría la generación de fragmentos de A β neurotóxicos, sino que además, en el contexto de una respuesta inflamatoria persistente, activa quinasas que propician la hiperfosforilación de tau [35]. La proteína tau, al hiperfosforilarse, pierde su función estabilizadora en el citoplasma neuronal y se agrupa intracelularmente en ovillos neurofibrilares que comprometen el transporte axonal. En conjunto, estos procesos convergen para promover la degeneración neuronal propia de la EA [15, 30, 35].

4.5.4. Activación de Vías de Señalización Molecular y Celular

En el nivel celular, la interacción entre los componentes bacterianos y las células del huésped es un paso clave en la instauración y propagación de la respuesta inflamatoria. El LPS y otros componentes patógenos se unen a receptores de reconocimiento de patrones, siendo los Toll-like receptors (TLRs), especialmente el TLR4, los principales mediadores de esta activación. Esta unión desencadena la activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que regula la transcripción de múltiples genes involucrados en la respuesta inflamatoria [30]. La activación prolongada de NF- κ B no solo aumenta la producción de mediadores inflamatorios, sino que además contribuye a un entorno neuroinflamatorio sostenido que impacta negativamente la integridad de las células neuronales y la función sináptica. De este modo, se crea un circuito de retroalimentación en el que la inflamación crónica perpetúa el daño estructural y funcional en el cerebro, contribuyendo de manera significativa al deterioro cognitivo y a la progresión de la EA.

En conjunto, la integración de estos mecanismos —la invasión microbiana que permite la entrada directa de patógenos al SNC, la inflamación sistémica que

compromete la barrera hematoencefálica, el procesamiento anómalo de APP y tau que lleva a la acumulación de A β y formación de ovillos, y la activación de vías de señalización que refuerzan la respuesta inflamatoria– establece un marco biológico que respalda la asociación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer.

4.6. Implicaciones Clínicas y Terapéuticas: Relevancia Potencial del Tratamiento Periodontal en la Modulación de la Progresión de la Enfermedad de Alzheimer

El estudio realizado por Schwahn et al. [23] sugiere que el tratamiento periodontal podría desempeñar un papel en la modulación de las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los resultados mostraron que los pacientes menores de 60 años que se sometieron a terapia periodontal activa (incluyendo instrucciones de higiene, motivación, raspado subgingival, tratamientos quirúrgico si era necesario y mantenimiento) exhibieron una reducción significativa en los marcadores de atrofia cerebral asociados a la EA en comparación con los sujetos no tratados. Este efecto, cuantificado como una disminución en la puntuación de EA ($P = 0.0051$), corresponde a desplazar el curso de la atrofia cerebral del percentil 50 al percentil 37 de la distribución observada.

La asociación podría estar vinculada a los mecanismos fisiopatológicos que conectan la periodontitis con la EA, como la inflamación sistémica y la disbiosis microbiana. El estudio también identificó una relación dosis-respuesta entre la profundidad del sondaje (un marcador de la severidad de la periodontitis) y los resultados relacionados con el envejecimiento cerebral, reforzando la hipótesis de un vínculo causal.

Aunque el diseño cuasi-experimental y los análisis de sensibilidad respaldan la solidez de estos hallazgos, los autores advierten que factores de confusión no medidos (por ejemplo, predisposición genética o hábitos alimenticios) podrían influir en los resultados. No obstante, estos hallazgos plantean la posibilidad de que mejorar la salud oral, particularmente en adultos jóvenes con periodontitis, pueda funcionar como una estrategia preventiva para reducir el riesgo de EA. Se requieren investigaciones adicionales, incluidos ensayos clínicos aleatorizados, para confirmar

si la terapia periodontal puede modular de manera significativa la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, Dominy et al. [15] investigaron recientemente el potencial de los inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra las gingipains, los factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis*, como estrategia terapéutica para la EA. Su estudio demostró que estos compuestos, entre los que se incluyen COR271, COR286 y el análogo COR388, reducen efectivamente la carga bacteriana, la neuroinflamación y el daño neuronal en modelos celulares y animales. Experimentos in vitro con células SH-SY5Y mostraron que estos inhibidores protegían contra la agregación y muerte celular inducida por las gingipains, mientras que los antibióticos de amplio espectro no ofrecieron la misma protección. En modelos murinos, la infección oral con *P. gingivalis* condujo a la colonización del cerebro, a niveles aumentados del péptido amiloide A β 1–42 y a la pérdida neuronal en el hipocampo. El tratamiento con inhibidores de las gingipains, especialmente COR388, redujo significativamente el ADN bacteriano en el cerebro, disminuyó la acumulación de A β 1–42 y bajó los niveles de TNF- α , reflejando una reducción en la respuesta inflamatoria. Además, estos inhibidores preservaron las interneuronas GABAérgicas del hipocampo, que de otro modo se perderían debido a la infección no tratada.

5. Discusión

5.1. Periodontitis como factor de riesgo en enfermedades sistémicas: Término medicina periodontal

La medicina periodontal constituye un marco conceptual que reconoce cómo la infección e inflamación de origen periodontal pueden influir en la salud extraoral. La periodontitis, al generar bacteriemias transitorias recurrentes y una liberación sostenida de mediadores proinflamatorios, contribuye a la carga inflamatoria total del organismo, modulando así el riesgo o la progresión de diversas enfermedades sistémicas. Se han documentado más de 50 condiciones asociadas, que abarcan desde patologías cardiovasculares, diabetes mellitus y desenlaces adversos del embarazo hasta trastornos respiratorios, autoinmunes, neurológicos y neoplásicos

[37]. En este contexto, la posible vinculación con la enfermedad de Alzheimer (EA) que ha cobrado especial interés en los últimos años.

5.2. Evidencia epidemiológica

La evidencia compilada respalda una asociación significativa entre periodontitis y EA, sugiriendo que la inflamación oral crónica podría contribuir a procesos neurodegenerativos. Estudios epidemiológicos, como los de Beydoun et al. [25] y Nadim et al. [26], han reportado que los individuos con periodontitis presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia, incluida la EA. Los metaanálisis y revisiones sistemáticas (Dziedzic et al. [29]; Larvin et al. [28]) confirman esta asociación y revelan una relación dosis-respuesta: a mayor severidad de la periodontitis, mayor riesgo de deterioro cognitivo. No obstante, las estimaciones de riesgo varían según el diseño de los estudios; los de casos y controles tienden a mostrar asociaciones más fuertes que los de cohortes, lo que podría reflejar sesgos de selección o diferencias en la evaluación retrospectiva de la exposición.

Además, la heterogeneidad estadística reportada en los metaanálisis (frecuentemente con valores de I^2 elevados) indica que los resultados no son completamente uniformes. Esta variabilidad probablemente obedece a diferencias en los criterios diagnósticos de periodontitis (exploración clínica estandarizada frente a códigos administrativos o autorreporte), en la definición del desenlace cognitivo y en el control de factores de confusión como el tabaquismo, la diabetes o la predisposición genética (APOE- $\epsilon 4$). En conjunto, aunque la dirección de la asociación es consistente, la magnitud del riesgo debe interpretarse con cautela

5.3. Plausibilidad biológica: mecanismos que conectan periodontitis y EA

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son multifactoriales y han sido explorados tanto en estudios preclínicos como en tejido humano post mortem. Por un lado, la translocación de patógenos orales al sistema nervioso central (SNC) podría ocurrir a través de bacteriemias transitorias o mediante vías alternativas como las neurales (mediante nervio trigémino) o perivasculares, estableciendo focos infecciosos que activan la microglía y

perpetúan la neuroinflamación [30–32,33]. La detección de lipopolisacáridos (LPS) de *Porphyromonas gingivalis* en cerebros de pacientes con EA [21] confirma que estos componentes bacterianos efectivamente llegan al cerebro, aunque no está demostrado mediante que vía.

Por otro lado, la inflamación periodontal crónica induce un estado de inflamación sistémica de bajo grado, caracterizado por elevación de citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α y proteína C reactiva. Estos mediadores pueden comprometer la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), facilitando el paso de toxinas bacterianas y moléculas proinflamatorias al parénquima cerebral, donde exacerban la activación glial y el daño neuronal [32,35,36].

Un elemento distintivo en la patogenia de la EA es el depósito de amiloide- β (A β) y la hiperfosforilación de tau. Se ha postulado que la A β actúa inicialmente como un péptido antimicrobiano de la inmunidad innata, capaz de inhibir el crecimiento de diversos patógenos [30]. Sin embargo, cuando la exposición a componentes bacterianos como el LPS se vuelve crónica, este mecanismo de defensa puede sobreestimularse, favoreciendo la agregación patológica de A β en placas insolubles que, en lugar de proteger, contribuyen a la neurodegeneración [13,31]. Este doble rol sustenta la noción de un "eje oral-cerebral", en el que una respuesta inmune inicialmente adaptativa se convierte en un factor patogénico cuando persiste el estímulo inflamatorio.

Paralelamente, los factores de virulencia bacterianos, especialmente las gingipains de *P. gingivalis*, se asocian con un aumento en la producción de A β_{1-42} cerebral [15] y promueven la hiperfosforilación de tau a través de la vía Akt/GSK3 β [35], lo cual se ha demostrado en modelos preclínicos."

5.4. Consideraciones sobre la direccionalidad y las limitaciones

Un desafío central en la interpretación de esta asociación es la posibilidad de causalidad inversa. El deterioro cognitivo progresivo puede comprometer la capacidad del individuo para mantener una adecuada higiene oral, favoreciendo el desarrollo o agravamiento de la periodontitis. Aunque varios estudios longitudinales han mostrado que la periodontitis precede al diagnóstico de EA, no puede

descartarse por completo que parte de la asociación refleje una consecuencia temprana del deterioro cognitivo más que un factor causal primario. Esta limitación subraya la necesidad de diseños prospectivos con evaluación periodontal estandarizada antes del inicio de los síntomas cognitivos y con un seguimiento prolongado que permita establecer una secuencia temporal clara.

5.5. Limitaciones metodológicas y desafíos para la investigación futura

A pesar de la consistencia de la evidencia, persisten limitaciones metodológicas que condicionan la interpretación de los hallazgos:

- Heterogeneidad diagnóstica: mientras algunos estudios emplean exploraciones clínicas estandarizadas (profundidad de sondaje, pérdida de inserción clínica), otros recurren a códigos administrativos (CIE-9-CM, CIE-10) o al autorreporte, lo que puede subestimar la prevalencia o clasificar erróneamente la severidad.
- Definición variable del desenlace cognitivo: desde pruebas neuropsicológicas detalladas hasta registros de demencia sin subtipificación, lo que dificulta la comparabilidad entre estudios.
- Diferencias en los diseños: los estudios de cohortes y casos-control presentan distintos sesgos inherentes; además, los períodos de seguimiento varían ampliamente.

Control incompleto de confusores: factores como la predisposición genética (APOE- ϵ 4), el tabaquismo, las comorbilidades metabólicas o el acceso a cuidados dentales no siempre son ajustados adecuadamente.

Heterogeneidad preclínica: la diversidad de modelos animales, cepas bacterianas y protocolos experimentales limita la extrapolación de los resultados a la clínica humana.

Estas limitaciones, junto con la alta heterogeneidad estadística reportada en los metaanálisis, resaltan la necesidad de homogeneizar los criterios diagnósticos y de realizar ensayos clínicos aleatorizados bien controlados que evalúen el impacto de las intervenciones periodontales sobre el deterioro cognitivo.

6. Conclusión

La evidencia científica disponible respalda una asociación consistente entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer, sustentada tanto por estudios epidemiológicos como por hallazgos experimentales que aportan plausibilidad biológica. La inflamación sistémica crónica derivada de la enfermedad periodontal, junto con la posible translocación de patógenos y sus factores de virulencia, podría interactuar con mecanismos centrales de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo la neuroinflamación, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la acumulación patológica de amiloide-beta y proteína tau.

Sin embargo, la naturaleza multifactorial de la enfermedad de Alzheimer, la heterogeneidad metodológica de los estudios disponibles y la posibilidad de causalidad inversa impiden establecer una relación causal definitiva. En este contexto, la periodontitis debe interpretarse como un posible factor contribuyente o modificable dentro de un modelo complejo de riesgo, más que como un agente etiológico aislado.

Dado que la enfermedad periodontal es prevenible y tratable, su adecuado control podría tener implicancias que trascienden la salud oral, integrándose en estrategias más amplias de prevención de enfermedades crónicas. Se requieren estudios longitudinales de largo plazo y ensayos clínicos controlados que evalúen el impacto del tratamiento periodontal sobre la evolución cognitiva, con el fin de esclarecer el verdadero alcance clínico de esta asociación.

7. Referencias bibliográficas

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*. 2018 Jun;89(S1).
2. Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015 Mar 31;42(S16).
3. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2014 Dec 23;15(1):30–44.
4. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Dental Clinics of North America*. 2005 Jul;49(3):491–516.

5. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2013 Dec 9;64(1):57–80.
6. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathogenic Pathogen Overview. *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:1–8.
7. Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021 Jan 28;10.
8. Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, et al. Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe). *Journal of Clinical Periodontology*. 2023 Mar 22;50(6):819-41.
9. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 Mar;137:231-41.
10. Billings M, Holtfreter B, Papapanou PN, Mitnik GL, Kocher T, Dye BA. Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *Journal of Periodontology*. 2018 Jun;89(S1).
11. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017 May;44(5):456-62.
12. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011 Sep;10(9):819-28.
13. Salhi L, Al Taep Y, Salmon E, Van Hede D, Lambert F. How Periodontitis or Periodontal Bacteria Can Influence Alzheimer's Disease Features? A Systematic Review of Pre-Clinical Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2023 Oct 30;96(3):979-1010.
14. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*. 2007 Dec 21;4(4):242-50.
15. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*. 2019 Jan 4;5(1).
16. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology* 2000. 2020 May 8;83(1):90-106.
17. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*. 2019 Jul;Volume 14:5541-54.
18. Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022 Feb 17;21(4):306-18.
19. Pappalettera C, Carrarini C, Cappa S, Caraglia N, Cotelli M, Marra C, et al. Challenges to identifying risk versus protective factors in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*. 2024 Jul 18;30(11):3094-5.

20. Walker JM, Kazempour Dehkordi S, Schaffert J, Goette W, White CL 3rd, Richardson TE, et al. The spectrum of Alzheimer-type pathology in cognitively normal individuals. *J Alzheimers Dis.* 2023;91(2):683-695. doi:10.3233/JAD-220898.
21. Poole Sophie, Singhrao Sim K., Kesavalu Lakshmyya, Curtis Michael A., Crean StJohn. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. In: *Advances in Alzheimer's Disease* [Internet]. IOS Press; 2017 [cited 2025 Apr 27]. Available from: <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-706-1-105>
22. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLOS ONE.* 2016 Mar 10;11(3):e0151081.
23. Schwahn C, Frenzel S, Holtfreter B, Van der Auwera S, Pink C, Bülow R, et al. Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease—Results of a trial emulation approach. *Alzheimer's & Dementia.* 2021 May 29;18(1):127-41.
24. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al. Is Periodontitis a Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia? A Case-Control Study. *Journal of Periodontology.* 2015 Feb;86(2):244-53.
25. Beydoun MA, Beydoun HA, Hedges DW, Erickson LD, Gale SD, Weiss J, et al. Infection burden, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *Alzheimer's & Dementia.* 2024 Aug 8;20(9):6468-85.
26. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *European Journal of Epidemiology.* 2020 Jun 12;35(9):821-33.
27. Prunzel SM, van Munster BC, de Vries JJ, Vissink A, Visser A. Oral Health as a Risk Factor for Alzheimer Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease.* 2024 Jan;11(1):249-58.
28. Larvin H, Gao C, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. The impact of study factors in the association of periodontal disease and cognitive disorders: systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing.* 2023 Feb 1;52(2).
29. Dziedzic A. Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 Dec 5;23(23):15320.
30. Li R, Wang J, Xiong W, Luo Y, Feng H, Zhou H, et al. The oral-brain axis: can periodontal pathogens trigger the onset and progression of Alzheimer's disease? *Front Microbiol.* 2024 Feb 1;15:1358179. doi: 10.3389/fmicb.2024.1358179..
31. Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. Porphyromonas Gingivalis as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports.* 2021 Mar 11;5(1):721-32.
32. Mao S, Huang CP, Lan H, Lau HG, Chiang CP, Chen YW. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's disease: A narrative systematic review. *Journal of Dental Sciences.* 2022 Oct;17(4):1762-79.
33. Lei S, Li J, Yu J, Li F, Pan Y, Chen X, et al. Porphyromonas gingivalis bacteremia increases the permeability of the blood-brain barrier via the Mfsd2a/Caveolin-1 mediated transcytosis pathway. *Int J Oral Sci.* 2023;15(1):3.
34. Huang Z, Hao M, Shi N, Wang X, Yuan L, Yuan H, et al. Porphyromonas gingivalis: a potential trigger of neurodegenerative disease. *Front Immunol.* 2025;16:1482033. doi: 10.3389/fimmu.2025.1482033.

35. Jiang Y, Xu L, Zhao X, Shen H, Qiu C, He Z, Song Z, Zhou W. Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis promotes neuroinflammation and neuronal loss associated with dysfunction of the brain barrier. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1559182. doi: 10.3389/fcimb.2025.1559182.
36. Parra-Torres V, Melgar-Rodríguez S, Muñoz-Manríquez C, Sanhueza B, Cafferata EA, Paula-Lima AC, et al. Periodontal bacteria in the brain—Implication for Alzheimer's disease: A systematic review. *Oral Diseases.* 2021 Nov 10;29(1):21-8.
37. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal medicine: 100 years of progress. *J Dent Res.* 2019;98(10):1053-62.